This Page Is Inserted by IFW Operations and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES



- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- 6) BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
 - GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning documents will not correct images, please do not report the images to the Image Problem Mailbox.

WELTORGANISATION FUR GEISTIGES EIGENTUM

Internationales Būro INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE

INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 5:

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer:

WO 90/01952.

A61K 49/00, 49/04

A1

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:

8. März 1990 (08.03.90)

(21) Internationales Aktenzeichen:

PCT/DE89/00548

(22) Internationales Anmeldedatum: 18. August 1989 (18.08.89)

(30) Prioritätsdaten:

P 38 28 905.9

23. August 1988 (23.08.88)

DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): SCHE-RING AG [DE/DE]; Müllerstraße 170-178, D-100 Ber-

liln 65 (DE).

(72) Erfinder ;und

(72) Erimder; und
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): ALBAYRAK, Celal [Staatenlos/DE]; Svenemünder Straße 92, D-1000 Berlin 65 (DE). RÖSSLING, Georg [DE/DE]; Oranienburger Chaussee 60 c, D-1000 Berlin 28 (DE). TACK, Johannes [DE/DE]; Tharsanderweg 42, D-1000 Berlin 20 (DE).

(74) Anwalt: MAIKOWSKI, Michael; Xantener Straße 10, D-1000 Berlin 15 (DE).

(81) Bestimmungsstraten: AU, DK, JP, NO, US.

Veröffentlicht

Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Anderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Anderunger. eintreffen.

(54) Title: CONTRAST PREPARATION CONSISTING OF CAVITATE- OR CLATHRATE-FORMING HOST/GUEST COMPLEXES

(54) Bezeichnung: MITTEL BESTEHEND AUS CAVITATE ODER CLATHRATE BILDENDEN WIRT/GAST-KOMPLE-XEN ALS KONTRASTMITTEL

(57) Abstract

The invention concerns the use of cavitate- or clathrate-forming host/guest complexes as contrast agents for ultrasonic, Xray and NMR examinations.

(57) Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft die Verwendung von Cavitate oder Clathrate bildenden Wirt/Gast-Komplexen als Kontrastmittel bei Ultraschall -, Röntgen- oder NMR-Untersuchungen.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

	•				
AT	Österreich	13	Spenica	ML	Mali
ΑŬ	Australien	FI ·	Finnland	MR	Mauritanien
88	Barbados	FR	Frankreich	MW	Maluwi
BE	Belgien	GA	Cabon	NL	Niederlands
BF	Burkisa Fasso	GB.	Vereinigtes Königreich	NO	Norwegen
BG	Bulgarion	HU	Uagara	RO	Ruminica
BJ	Benin	π	Italien	80	Sudan
BR	Brasilien	æ	Japan	52	Schweden
CA	Kanada	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	91	Scnegal
Œ	Zentrale Afrikanische Republik	KR	Republik Korea	81	Soviet Union
CG	Kongo	u	Liechtenstein	TD	Technol
CH	Schweiz	LK	Sri Lanka	TG	Togo
CM	Kamerun	ш	Lucemburg	us	Vereinigne Staaten von Amerika
DE	Deutschland, Bundesrepublik	MC	Monaco		- ,
	B- 1	100	24 4 4		

<u>Mittel bestehend aus Cavitate oder Clathrate bildenden</u> Wirt/Gast-Komplexen als Kontrastmittel

Die Erfindung betrifft ein Mittel bestehend aus Cavitate oder Clathrate bildenden Wirt/Gast-Komplexen nach dem Oberbegriff des Patentanspruchs 1.

5 In der Literatur wird die Herstellung von stöchiometrischen Wirt/Gast-Komplexen bestehend aus Wirtmolekülen, im wesentlichen organischen Oniumverbindungen und Gasen bzw. Gasbildnern als Gastmoleküle beschrieben (Angew. Chem. 97 (1985) 721). Eine Verwendung der 10 Wirt/Gast-Komplexe als Konstrastmittel wird nicht beschrieben.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, für die Ultraschall-, Röntgen- oder NMR-Untersuchungen ein Mittel zur 15 Verfügung zu stellen, das als Transportmedium für Kontrastmittel verwendet werden kann. Insbesondere sollen durch die Erfindung Wirt/-Gast-Komplexe zur Verfügung gestellt werden, die größtmögliche Gastvolumina in einer minimalen Wirtmasse speichern.

Überraschenderweise wurde gefunden, daß die im Anspruch 1 angegebenen Cavitate oder Clathrate ein Transportmittel bilden, die sich vollständig zersetzen und so gewählt werden können, daß sie keinerlei toxische Ein-25 flüsse auf die biologische Substanz ausüben, in der die Untersuchung durchgeführt werden soll.

Mit Vorteil kann das verwendete Mittel zur Ultraschalluntersuchung als Wirtmoleküle

Wasser, Harnstoff und dessen Derivate, Thioharnstoff und dessen Derivate, Phenol und substituierte Phenole, Di-

hydroxybenzole und dessen Derivate, Hydrochinon und substituierte Hydrochinone, Salicylsäure und deren Derivate, Tri-o-Thymotid und dessen Derivate, Ascorbinsaure, Flavine und deren Derivate, Flavanole und deren Deriva-5 te, Cyclophane und deren Derivate, Guayacamin, Naphtohydrochinone und deren Derivate, Cyclodextrin und dessen Derivate, insbesondere Dimethyl-l-cyclodextrin, Methylß-cyclodextrin, Hydroxypropyl-ß-cyclodextrin, Chromane und deren Derivate, insbesondere 4-p-Hydroxyphenyl-10 2,2,4-trimethylchroman, 4-p-Hydroxyphenyl-2,2,4-trimethylthiochroman, 4-p-Hydroxyphenyl-2,2,4,7-tetramethylthiochroman. 4-p-Hydroxyphenyl-2,2,4-trimethylselen-Hexahostverbindungen, insbesondere chroman, Hexakis (phenylthio) benzol und dessen Derivate. Cyclotri-15 veratrylen und dessen Derivate, 1,1'-Binaphtyl-2,2'dicarbonsaure und deren Derivate, Oniumverbindungen und deren Derivate, Acetylsalicylsäure, Di-, Tri- und Tetra-9,9'-Spirobifluoren-2,2'-dicarboxylacid, salicylide, Choleinsauren, 4-4'Dinitrodiphenyl, Bis-(N,N'-alkylen-Bis-(N,N'-tetramethylen-benzidin), Desoxy-20 benzidin), cholsäure, Monoaminonickel(II)-cyanide, Tetra(4-methylpyridin) - Nickel (II) - dithiocyanate und deren Derivate, Hexamethylisocyanidoferronchloride, 2-phenyl-3-p(2,2,4trimethylchroman-4-yl)-phenylquinazolin-4, Cyclotriphos-

als Gastmoleküle:

Edelgase und Edelgasverbindungen, Schwefelhalogenide,

30 Stickstoff und Stickstoffoxide, Kohlenstoffoxide,
Wasserstoff und Wasserstoffoxide, Schwefeloxide,
Phosphorwasserstoffe, Halogenwasserstoffe, Uranhalogenide und Sauerstoff sowie Kohlenwasserstoffe und deren
Derivate, Epoxide, Ether und halogenierte Kohlenwasser
35 stoffe

²⁵ phazone, Tris-1,2-phenyldioxycyclotriphosphazone

enthalten.

Mit besonderem Vorteil kann das verwendete Mittel zur Ultraschalluntersuchung als Gastmoleküle Helium, Neon,

- 5 Argon, Krypton, Xenon, Radon, Schwefelhexafluorid, Wasser, Wasserstoffperoxid, Stickstoffmonoxid, Kohlenmonoxid, Kohlendioxid, Jodwasserstoff, Xenondifluorid, Xenontetrafluorid, Xenonhexafluorid, Xenondioxid, Schwefeldioxid, Schwefeltrioxid, Arsenwasserstoff, Phosphor-
- 10 wasserstoff, Deuterium, Uranhexafluorid, Methan, Ethan, Propan, Cyclopropan, Butan, Pentan, Ethylenoxid und Methylbromid enthalten.

Die kristallinen Komplexe können in ihrer Korngröße,

15 insbesondere durch die Kristallisationsbedingungen sowie auch durch mechanische Verfahren der Partikelzerkleinerung (Luftstrahlvermahlung) beeinflußt werden.

Die kristallinen Komplexe können mit hydrophilen,

20 lipophilen oder amphiphilen Hilfsstoffen überzogen werden.

Als Vehikel zur Applikation der Komplexe eignen sich sterile wässrige Systeme mit Zusätzen zur Einstellung

- 25 von Viskosität, Oberflächenspannung, pH-Wert und osmotischem Druck, in denen die Komplexe vorzugsweise vor der Anwendung gelöst, aber auch suspendiert und ggf. emulgiert werden.
- 30 Die Wirt/Gast-Komplexe werden in ein wässriges Vehikel eingebracht. Durch die Auflösung der Wirtmoleküle werden die Komplexe unter Freisetzung der Gasblasen in das Vehikel zerstört. Die im Vehikel gelösten Wirtmoleküle haben keine komplexierenden Eigenschaften mehr. Die
- 35 Geschwindigkeit der Gasfreisetzung, die Größe und Lebensdauer der Gasblasen können durch die Art des ein-

geschlossenen Gases oder des Gasbildners, durch die Art des Wirtmoleküls und von der Oberfläche bzw. Korngröße, in Abhängigkeit von Viskosität, Oberflächenspannung des Vehikels in weiten Grenzen eingestellt werden.

5

Es gelingt somit überraschenderweise auf einem sehr einfachen Wege injizierbare, gashaltige, pharmazeutische Zubereitungen mit ausgeprägten, echogenen Eigenschaften zu erhalten.

10

Insbesondere gelingt es, die für die in vivo Kontrastierung z. B. des linken Ventrikels beim Menschen notwendige Gasmenge von ca. 150 µl durch sehr geringe
Wirkstoffmengen im Bereich von 2 - 10 mg/Appl. bereitzu15 stellen, wie folgende Zusammenstellung zeigt:

	Hydrochinon/N ₂	3:1	Komplex	1	mg	70	μl
20	Hydrochinon/Xe	3:1	· u	1	mg	53	μl
	Dianin/SF ₆	3:1	Ħ	1	mg	26	μ1
	Dianin/Argon	2:1	n	1	mg	26	μl
	Tri-o-Thymotide/Methan	2:1	Ħ	1	mg	23	μ1
	Tri-o-Thymotide CH3Br	2:1	n	1	mg	21	μl
	Dianin/N2	-		.1	mg	103	μl

- 25 4-(4-Hydroxyphenyl)-2,2,4-trimethyl-chroman) wird als Dianin-Verbindung bezeichnet und hergestellt gem. Lit.-Stellen J. Russ Phys. Chem. Soc. 46, 1310 (1914) und Chem. Zentr. 1915, I, 1063.
- 30 Damit gelingt es, ein Kontrastmittel für die Ultraschall-Diagnostik bereitzustellen, das in der Lage ist, nach intravenöser Applikation das Blut und dessen Strömungsverhältnisse auf der rechten und nach Passage des Lungenkapillarbettes auf der linken Seite des
- 35 Herzens für Ultraschall sichtbar zu machen. Darüberhinaus soll es auch die Darstellung der Durch-

blutung anderer Organe wie Myocard, Leber, Milz und Niere gestatten. Ebenso ist die Anwendung zur Darstellung der ableitenden Harnwege und des Magen-Darm-Traktes, der Gelenke, der Stirnhöhle und der Augen 5 möglich.

Insbesondere bei der Verwendung von Gasmolekülen (z.B. Xenon), die in der Lage sind, die Blut/Hirn-Schranke zu überwinden, ist die Darstellung des Gehirns und seiner 10 physiologischen und pathologischen Strukturen durch Ultraschall möglich.

Enthält das erfindungsgemäße Mittel z. B. Xenon ist die Verwendung dieser Wirt/Gast-Komplexe als Röntgenkon15 trastmittel möglich. Bei Verwendung stabiler Radikale (z.B. Sauerstoff-, Nitroxyl-) können die erfindungsgemäßen Mittel auch als NMR-Kontrastmittel eingesetzt werden.

- 20 Im folgenden wird die Erfindung anhand von Beispielen erläutert:
 - 1. Tri-o-Thymotide/Methylbromid
- Tri-o-Thymotide (25 g) wurde in 2.2.4-Trimethylpentan (50 ml) bei 100°C gelöst und die heiße Lösung in den Hochdruckautoklaven eingebracht. In den Autoklaven wurde soviel Methylbromid eingefüllt, bis ein Druck von 200 bar erreicht wurde. Der Hochdruckautoklav wurde 2 h lang auf 110°C temperiert und anschließend die Lösung innerhalb von 5 Tagen auf Raumtemperatur abgekühlt. Die Kristalle wurden abfiltriert und 3 mal mit kaltem 2.2.4-Trimethylpentan gewaschen; anschließend wurden die Kristalle im Trockenschrank bei 50°C getrocknet.

5

10

35

2. Dianin-Verbindung (4-p-Hydroxyphenyl-2.2.4-trimethyl-chroman)/Ethylenoxid

Dianin-Verbindung (25 g) wurde in 1-Decanol (35 g) bei 125°C gelöst. Die heiße Lösung wurde in den Hochdruckautoklaven gebracht. Die Lösung wurde mit komprimiertem Ethylenoxid von 300 bar beaufschlagt. Der Hochdruckautoklav wurde 2 h lang auf 140°C temperiert und anschließend die Lösung innerhalb von 8 Tagen auf Raumtemperatur abgekühlt. Die Kristalle wurden abfiltriert und 4 mal mit kaltem 1-Decanol (5 ml) gewaschen; anschließend wurden die Kristalle im Trockenschrank bei 100°C getrocknet.

153. Dianin-Verbindung (4-p-Hydroxyphenyl-2.2.4-trimethyl-chroman)/Schwefelhexafluorid

Dianin-Verbindung (25 g) wurde in 1-Decanol (35 g) bei 125°C gelöst. Die heiße Lösung wurde in den Hochdruckautoklaven gebracht. Die Lösung wurde mit komprimiertem Schwefelhexafluorid von 300 bar beaufschlagt. Der Hochdruckautoklav wurde 2 h lang auf 140°C temperiert. Anschließend wurde die Lösung innerhalb von 8 Tagen auf Raumtemperatur abgekühlt. Die Kristalle wurden abfiltriert und 4 mal mit kaltem 1-Decanol (5 ml) gewaschen. Anschließend wurden die Kristalle im Trockenschrank bei 100°C getrocknet.

4. Dianin-Verbindung (4-p-Hydroxyphenyl-2.2.4-trimethyl-30 chroman)/Ethan

Dianin-Verbindung (25 g) wurde in 1-Decanol (35 g) bei 125°C gelöst. Die heiße Lösung wurde in den Hochdruckautoklaven gebracht. Die Lösung wurde mit komprimiertem Ethan von 300 bar beaufschlagt. Der Hochdruckautoklav wurde 2 h lang auf 140°C temperiert.

Anschließend wurde die Lösung innerhalb von 8 Tagen auf Raumtemperatur abgekühlt. Die Kristalle wurden abfiltriert und 4 mal mit kaltem 1-Decanol (5 ml) gewaschen. Anschließend wurden die Kristalle im Trockenschrank bei 100°C getrocknet.

- 5. Dianin-Verbindung (4-p-Hydroxyphenyl-2.2.4-trimethyl-chroman)/Propan
- Dianin-Verbindung (25 g) wurde in 1-Decanol (35 g)
 bei 125°C gelöst. Die heiße Lösung wurde in den Hochdruckautoklaven, gebracht. Die Lösung wurde mit komprimiertem Propan von 300 bar beaufschlagt. Der Hochdruckautoklav wurde 2 h lang auf 140°C temperiert.
- Anschließend wurde die Lösung innerhalb von 8 Tagen auf Raumtemperatur abgekühlt. Die Kristalle wurden abfiltriert und 4 mal mit kaltem 1-Decanol (5 ml) gewaschen. Anschließend wurden die Kristalle im Trockenschrank bei 100°C getrocknet.

6. Dianin-Verbindung (4-p-Hydroxyphenyl-2.2.4-trimethylchroman)/Kohlendioxid

- Dianin-Verbindung (25 g) wurde in 1-Decanol (35 g)
 bei 125°C gelöst. Die heiße Lösung wurde in den Hochdruckautoklaven gebracht. Die Lösung wurde mit komprimiertem Kohlendioxid von 300 bar beaufschlagt. Der
 Hochdruckautoklav wurde 2 h lang auf 140°C temperiert. Anschließend wurde die Lösung innerhalb von 8
 Tagen auf Raumtemperatur abgekühlt. Die Kristalle
 wurden abfiltriert und 4 mal mit kaltem 1-Decanol (5
 ml) gewaschen. Anschließend wurden die Kristalle im
 Trockenschrank bei 100°C getrocknet.
- 35 7. Dianin-Verbindung (4-p-Hydroxyphenyl-2.2.4-trimethyl-chroman)/Cyclopropan

Dianin-Verbindung (25 g) wurde in 1-Decanol (35 g)
bei 125°C gelöst. Die heiße Lösung wurde in den Hochdruckautoklaven gebracht. Die Lösung wurde mit komprimiertem Cyclopropan von 300 bar beaufschlagt. Der
Hochdruckautoklav wurde 2 h lang auf 140°C temperiert. Anschließend wurde die Lösung innerhalb von 8
Tagen auf Raumtemperatur abgekühlt. Die Kristalle
wurden abfiltriert und 4 mal mit kaltem 1-Decanol (5
ml) gewaschen. Anschließend wurden die Kristalle im
Trockenschrank bei 100°C getrocknet.

- 8. Dianin-Verbindung (4-p-Hydroxyphenyl-2.2.4-trimethyl-chroman)/Methan
- Dianin-Verbindung (25 g) wurde in 1-Decanol (35 g) bei 125°C gelöst. Die heiße Lösung wurde in den Hochdruckautoklaven gebracht. Die Lösung wurde mit komprimiertem Methan von 300 bar beaufschlagt. Der Hochdruckautoklav wurde 2 h lang auf 140°C temperiert.
- Anschließend wurde die Lösung innerhalb von 8 Tagen auf Raumtemperatur abgekühlt. Die Kristalle wurden abfiltriert und 4 mal mit kaltem 1-Decanol (5 ml) gewaschen. Anschließend wurden die Kristalle im Trockenschrank bei 100°C getrocknet.

- 9. Dianin-Verbindung (4-p-Hydroxyphenyl-2.2.4-trimethyl-chroman)/Stickstoff
- Dianin-Verbindung (25 g) wurde in 1-Decanol (35 g)
 bei 125 °C gelöst. Die heiße Lösung wurde in den Hochdruckautoklaven gebracht. Die Lösung wurde mit komprimiertem Stickstoff von 300 bar beaufschlagt. Der
 Hochdruckautoklav wurde 2 h lang auf 140 °C temperiert. Anschließend wurde die Lösung innerhalb von 8
 Tagen auf Raumtemperatur abgekühlt. Die Kristalle
 wurden abfiltriert und 4 mal mit kaltem 1-Decanol (5

ml) gewaschen. Anschließend wurden die Kristalle im Trockenschrank bei 100°C getrocknet. Schmelzpunkt: 162,88°C

510. Dianin-Verbindung (4-p-Hydroxyphenyl-2.2.4-trimethyl-chroman)/Xenon

Dianin-Verbindung (25 g) wurde in 1-Decanol (35 g)
bei 125°C gelöst. Die heiße Lösung wurde in den Hochdruckautoklaven gebracht. Die Lösung wurde mit komprimiertem Xenon von 300 bar beaufschlagt. Der Hochdruckautoklav wurde 2 h lang auf 140°C temperiert.
Anschließend wurde die Lösung innerhalb von 8 Tagen
auf Raumtemperatur abgekühlt. Die Kristalle wurden
abfiltriert und 4 mal mit kaltem 1-Decanol (5 ml)
gewaschen. Anschließend wurden die Kristalle im
Trockenschrank bei 100°C getrocknet.

11. Dianin-Verbindung (4-p-Hydroxyphenyl-2.2.4-trimethyl-20 chroman)/Argon

Dianin-Verbindung (25 g) wurde in 1-Decanol (35 g)
bei 125°C gelöst. Die heiße Lösung wurde in den Hochdruckautoklaven gebracht. Die Lösung wurde mit komprimiertem Argon von 300 bar beaufschlagt. Der Hochdruckautoklav wurde 2 h lang auf 140°C temperiert.
Anschließend wurde die Lösung innerhalb von 8 Tagen
auf Raumtemperatur abgekühlt. Die Kristalle wurden
abfiltriert und 4 mal mit kaltem 1-Decanol (5 ml)
gewaschen. Anschließend wurden die Kristalle im
Trockenschrank bei 100°C getrocknet.
Schmelzpunkt: 160,84°C

12. Hydrochinon/Methan

35
Hydrochinon (30 g) wurde in n-Propanol (70 ml) bei 70°

C gelöst. Die heiße Lösung wurde in den Hochdruckautoklaven gebracht. Die Lösung wurde mit komprimiertem Methan von 300 bar beaufschlagt. Der Hochdruckautoklav wurde 2 h lang auf 80°C temperiert. Anschließend wurde die Lösung innerhalb von 5 Tagen auf Raumtemperatur abgekühlt. Die Kristalle wurden abfiltriert und 4 mal mit kaltem n-Propanol (5 ml) gewaschen. Anschließend wurden die Kristalle im Trockenschrank bei 70°C getrocknet.

10

13. Hydrochinon/Schwefelhexafluorid

Hydrochinon (30 g) wurde in n-Propanol (70 ml) bei 70°C gelöst. Die heiße Lösung wurde in den Hochdruckautoklaven gebracht. Die Lösung wurde mit komprimiertem Schwefelhexafluorid von 300 bar beaufschlagt. Der Hochdruckautoklav wurde 2 h lang auf 80°C temperiert. Anschließend wurde die Lösung innerhalb von 5 Tagen auf Raumtemperatur abgekühlt. Die Kristalle wurden abfiltriert und 4 mal mit kaltem n-PropanoT (5 ml) gewaschen. Anschließend wurden die Kristalle im Trockenschrank bei 70°C getrocknet.

14. Hydrochinon/Propan

25

Hydrochinon (30 g) wurde in n-Propanol (70 ml) bei 70°C gelöst. Die heiße Lösung wurde in den Hochdruckautoklaven gebracht. Die Lösung wurde mit komprimiertem Propan von 300 bar beaufschlagt. Der Hochdruckautoklav wurde 2 h lang auf 80°C temperiert. Anschließend wurde die Lösung innerhalb von 5 Tagen auf Raumtemperatur abgekühlt. Die Kristalle wurden abfiltriert und 4 mal mit kaltem n-Propanol (5 ml) gewaschen. Anschließend wurden die Kristalle im Trockenschrank bei 70°C getrocknet.

15. Hydrochinon/Ethan-

Hydrochinon (30 g) wurde in n-Propanol (70 ml) bei 70°C gelöst. Die heiße Lösung wurde in den Hochdruckautoklaven gebracht. Die Lösung wurde mit komprimiertem Ethan von 300 bar beaufschlagt. Der Hochdruckautoklav wurde 2 h lang auf 80°C temperiert. Anschließend wurde die Lösung innerhalb von 5 Tagen auf Raumtemperatur abgekühlt. Die Kristalle wurden abfiltriert und 4 mal mit kaltem n-Propanol (5 ml) gewaschen. Anschließend wurden die Kristalle im Trockenschrank bei 70°C getrocknet.

16. Hydrochinon/Kohlendioxid

15

10

5

Hydrochinon (30 g) wurde in n-Propanol (70 ml) bei 70°C gelöst. Die heiße Lösung wurde in den Hochdruckautoklaven gebracht. Die Lösung wurde mit komprimiertem Kohlendioxid von 300 bar beaufschlagt. Der Hochdruckautoklav wurde 2 h lang auf 80°C temperiert. Anschließend wurde die Lösung innerhalb von 5 Tagen auf Raumtemperatur abgekühlt. Die Kristalle wurden abfiltriert und 4 mal mit kaltem n-Propanol (5 ml) gewaschen. Anschließend wurden die Kristalle im Trockenschrank bei 70°C getrocknet.

17. Hydrochinon/Ethylenoxid

Hydrochinon (30 g) wurde in n-Propanol (70 ml) bei 70°

C gelöst. Die heiße Lösung wurde in den Hochdruckautoklaven gebracht. Die Lösung wurde mit komprimiertem Ethylenoxid von 300 bar beaufschlagt. Der Hochdruckautoklav wurde 2 h lang auf 80°C temperiert. Anschließend wurde die Lösung innerhalb von 5 Tagen auf Raumtemperatur abgekühlt. Die Kristalle wurden abfiltriert und 4 mal mit kaltem n-Propanol (5 ml)

gewaschen. Anschließend wurden die Kristalle im Trockenschrank bei 70°C getrocknet.

18. Hydrochinon/Cyclopropan

10

Hydrochinon (30 g) wurde in n-Propanol (70 ml) bei 70° C gelöst. Die heiße Lösung wurde in den Hochdruckautoklaven gebracht. Die Lösung wurde mit komprimiertem Cyclopropan von 300 bar beaufschlagt. Der Hochdruckautoklav wurde 2 h lang auf 80 °C temperiert. Anschließend wurde die Lösung innerhalb von 5 Tagen auf Raumtemperatur abgekühlt. Die Kristalle wurden abfiltriert und 4 mal mit kaltem n-Propanol (5 ml) ge-Anschließend wurden die Kristalle im waschen. Trockenschrank bei 70°C getrocknet. 15

19. Hydrochinon/Stickstoff

Hydrochinon (30 g) wurde in n-Propanol (70 ml) bei 70° C gelöst. Die heiße Lösung wurde in den Hochdruckau-20 toklaven gebracht. Die Lösung wurde mit komprimiertem Stickstoff von 300 bar beaufschlagt. Der Hochdruckautoklav wurde 2 h lang auf 80 °C temperiert. Anschließend wurde die Lösung innerhalb von 5 Tagen auf Raumtemperatur abgekühlt. Die Kristalle wurden abfil-25 triert und 4 mal mit kaltem n-Propanol (5 ml) ge-Anschließend wurden die Kristalle im waschen. Trockenschrank bei 70°C getrocknet. Schmelzpunkt: 176,92°C

30

35

20. Hydrochinon/Xenon

Hydrochinon (30 g) wurde in n-Propanol (70 ml) bei 70° C gelöst. Die heiße Lösung wurde in den Hochdruckautoklaven gebracht. Die Lösung wurde mit komprimiertem Xenon von 300 bar beaufschlagt. Der Hochdruckautoklav

5

wurde 2 h lang auf 80 °C temperiert. Anschließend wurde die Lösung innerhalb von 5 Tagen auf Raumtemperatur abgekühlt. Die Kristalle wurden abfiltriert und 4 mal mit kaltem n-Propanol (5 ml) gewaschen. Anschließend wurden die Kristalle im Trockenschrank bei 70 °C getrocknet.

21. Hydrochinon/Argon

- 10 Hydrochinon (30 g) wurde in n-Propanol (70 ml) bei 70°C gelöst. Die heiße Lösung wurde in den Hochdruckautoklaven gebracht. Die Lösung wurde mit komprimiertem Argon von 300 bar beaufschlagt. Der Hochdruckautoklav wurde 2 h lang auf 80°C temperiert. Anschließend wurde die Lösung innerhalb von 5 Tagen auf Raumtemperatur abgekühlt. Die Kristalle wurden abfiltriert und 4 mal mit kaltem n-Propanol (5 ml) gewaschen. Anschließend wurden die Kristalle im Trockenschrank bei 70°C getrocknet.
- 20 Schmelzpunkt: 175,67°C

22. Harnstoff/Butan

4 g Harnstoff wurden bei 60°C in 12 ml Ethanol ge1öst. Die Lösung wurde anschließend in einen Hochdruckautoklaven gebracht und mit einem Butandruck von
150 bar beaufschlagt. Die Lösung wurde innerhalb von
48 H von 60°C auf Raumtemperatur abgekühlt. Die
Lösung mit W/G-Kristallen wurde dem Autoklaven
entnommen, filtriert und die W/G-Kristalle mit 10 ml
kaltem Ethanol gewaschen. Die W/G-Komplexkristalle
wurden im Vakuumschrank bei 60°C getrocknet.

23. Harnstoff/Isobutan

35

4 g Harnstoff wurden bei 60°C in 12 ml Ethanol

gelöst. Die Lösung wurde anschließend in einen Hochdruckautoklaven gebracht und mit einem Isobutandruck von 150 bar beaufschlagt. Die Lösung wurde innerhalb von 48 h von 60°C auf Raumtemperatur abgekühlt. Die Lösung mit W/G-Kristallen wurde dem Autoklaven entnommen, filtriert und die W/G-Kristalle mit 10 ml kaltem Ethanol gewaschen. Die W/G-Komplexkristalle wurden im Vakuumschrank bei 60°C getrocknet. Schmelzpunkt: 138,50°C

10

5

24. Harnstoff/Neopentan

4 g Harnstoff wurden bei 60°C in 12 ml Ethanol gelöst. Die Lösung wurde anschließend in einen Hochdruckautoklaven gebracht und mit einem Neopentandruck von 150 bar beaufschlagt. Die Lösung wurde innerhalb von 48 h von 60°C auf Raumtemperatur abgekühlt. Die Lösung mit W/G-Kristallen wurde dem Autoklaven entnommen, filtriert und die W/G-Kristalle mit 10 ml kaltem Ethanol gewaschen. Die W/G-Komplexkristalle wurden im Vakuumschrank bei 60°C getrocknet. Schmelzpunkt: 138,79°C

25. Thioharnstoff/Butan

25

4 g Thioharnstoff wurden bei 60°C in 12 ml Ethanol gelöst. Die Lösung wurde anschließend in einen Hochdruckautoklaven gebracht und mit einem Butandruck von 150 bar beaufschlagt. Die Lösung wurde innerhalb von 60 h auf Raumtemperatur abgekühlt. Die Lösung mit W/G-Kristallen wurde dem Autoklaven entnommen, filtriert und die W/G-Kristalle mit 10 ml kaltem Ethanol gewaschen. Die W/G-Komplexkristalle wurden im Vakuumschrank bei 60°C getrocknet.

35

30

26. Thioharnstoff/Isobutan

4 g Thioharnstoff wurden bei 60°C in 20 ml Ethanol gelöst. Die Lösung wurde anschließend in einen Hochdruckautoklaven gebracht und mit einem Isobutandruck von 150 bar beaufschlagt. Die Lösung wurde innerhalb von 60 h auf Raumtemperatur abgekühlt. Die Lösung mit W/G-Kristallen wurde dem Autoklaven entnommen, filtriert und die W/G-Kristalle mit 10 ml kaltem Ethanol gewaschen. Die W/G-Komplexkristalle wurden im Vakuumschrank bei 60°C getrocknet.

10 Schmelzpunkt: 181,34°C

27. Thioharnstoff/Neopentan

4 g Thioharnstoff wurden bei 60°C in 20 ml Ethanol
15 gelöst. Die Lösung wurde anschließend in einen Hochdruckautoklaven gebracht und mit einem Neopentandruck
von 150 bar beaufschlagt. Die Lösung wurde innerhalb
von 60 h auf Raumtemperatur abgekühlt. Die Lösung mit
W/G-Kristallen wurde dem Autoklaven entnommen, filtriert und die W/G-Kristalle mit 10 ml kaltem Ethanol
gewaschen. Die W/G-Komplexkristalle wurden im Vakuumschrank bei 60°C getrocknet.

28. Vehikel

25

- A: Für Hydrochinon-, Tri-O-Thymotid-Harnstoff- und Thioharnstoff-W/G-Komplexe eignen sich als Vehikal z.B. folgende Lösungen:
- 30 a) 1 % Gelatinelösung
 - b) 1 % Albuminlösung
 - c) 10 % Glycerinlösung

- d) 15 % Propylenglykollösung
- e) Mischungen von Natriumcholat und Phosphatidylcholin in Wasser

f) 0.01 - 1 % Phosphatidylcholindispersion (wäßrig)

- g) 1 % Methylcellulose
- 10 h) 1 2 % Dextranlösung
 - 1) 1 % Agarlösung
 - j) 2 % Tweenlösung (Tween 80)

k) 1 % Gummi arabicum

B: Für Dianin-W/G-Komplexe eignen sich z.B. folgende Vehikel:

a) 10 - 20 % 2-(2-methoxyethoxy)-Ethanol

b) Mischungen aus 2-(2methoxyethoxy)-Ethanol (20 %) und Tween 80 (1 %)

30

15

20

25

In-vitro Ultraschalluntersuchungen

Die akustischen Eigenschaften der W/G-Komplex-Vehikel-Systeme wurden mit in-vitro Ultraschalluntersuchungen bestimmt.

5 Dazu wurden etwa 1 - 5 mg der W/G-Komplexe in 10 - 20 ml mit einem der genannten Vehikel gemischt und anschließend mit Ultraschall-Scannern untersucht.

Für qualitative Untersuchungen wurder der Ultraschall
1.0 Scanner Ekoline 20A/S im Frequenzbereich 1 - 5 MHz

verwendet.

Quantitative Messungen der akustischen Eigenschaften wurden in einer Apparatur mit der Ultraschall-Scanner 15 Kraut-Kraemer U.S.I. P-12 bei 4 MHz erhalten. Beispielhaft sind hier Ergebnisse von vier Systemen aufgeführt (Abb. 1 - 4).

- Abb. 1: Harnstoff/Isobutan (Beispiel 23) in 2 % Tween 80
 Lösung
 - Abb. 2: Thioharnstoff/Isobutan (Beispiel 26) in 1 % Dextranlösung
- 25 Abb. 3: Hydrochinon/Argon (Beispiel 21) in 1 % Gelatinelösung
 - Abb. 4: Dianin/Argon (Beispiel 11) in 10 % 2-(2-methoxy-ethoxy)-Ethanol

30

Zur Erklärung der Ultraschall-Meßapparatur und der daraus gewonnenen Abbildungen:

Die Apparatur besteht aus einem Ultraschall-Sender 35

kombiniert mit einem Empfänger und einer Meßküvette, die Zur Messung Probe enthält. der akustischen Eigenschaften der Probe wird ein Ultraschall-Impuls ausgesendet. Rückgestreuter Ultraschall wird von dem 5 Empfänger gemessen und durch eine Änderung der Amplitude (siehe Abb.) angezeigt. In den Abbildungen ist jeweils nur eine Amplitudenänderung zu beobachten, die durch Rückstreuung des Ultraschalls an der Vorderwand der Meßküvette resultiert. Eine zweite Amplitudenänderung, 10 die durch Rückstreuung an der Rückwand der Meßküvette resultiert, wird nur mit nichtechogenen Substanzen (z.B. Wasser) erhalten. Im Falle echogener Substanzen erhält man kein zweites Rückstreusignal, da der Ultraschall in der Probe dissipiert bzw. so verändert wird, daß er 15 nicht mehr empfangen werden kann.

20

25

Patentansprüche

 Mittel bestehend aus Cavitate oder Clathrate bildenden Wirt/Gast-(W/G)-Komplexen, deren Wirtmoleküle sich in einem flüssigen Vehikel unter Freisetzung des Gastes auflösen

als Kontrastmittel bei Ultraschall-, Röntgen- oder NMR-Untersuchungen.

Mittel nach Anspruch 1 zur Ultraschalluntersuchung
 enthaltend

als Wirtmoleküle:

Wasser, Harnstoff und dessen Derivate, Thioharnstoff und dessen Derivate, Phenol und substituierte Phe-15 nole, Dihydroxybenzole und dessen Derivate, Hydrochinon und substituierte Hydrochinone, Salicylsäure und deren Derivate, Tri-o-Thymotid und dessen Derivate, Ascorbinsäure, Flavine und deren Derivate, Flavanole und deren Derivate, Cyclophane und deren Derivate, 20 Guayacamin, Naphtohydrochinone und deren Derivate, Chromane und deren Derivate, insbesondere 4-p-Hydroxyphenyl-2,2,4-trimethylchroman, 4-p-Hydroxyphenyl-2,2,4-trimethylthiochroman, 4-p-Hydroxyphenyl-2,2,4,7-tetramethylthiochroman, 4-p-Hydroxyphenyl-25 2,2,4-trimethylselenchroman, Hexahostverbindungen, insbesondere Hexakis(phenylthio)benzol und dessen Derivate, Cyclotriveratrylen und dessen Derivate, 1,1'-Binaphtyl-2,2'-dicarbonsaure und deren Derivate, Oniumverbindungen und deren Derivate, Acetylsalicyl-30

saure, Di-, Tri- und Tetrasalicylide, 9,9'-Spirobifluoren-2,2'-dicarboxylacid, Choleinsäuren, 4-4'Dinitrodiphenyl, Bis-(N,N'-alkylen-benzidin), Bis-(N,N'tetramethylen-benzidin), Desoxycholsäure, Monoaminonickel(II)-cyanide, Tetra(4-methylpyridin)-Nickel(II)-dithiocyanate und deren Derivate, Hexamethylisocyanidoferronchloride, 2-pheny1-3p(2,2,4-trimethylchroman-4-yl)-phenylquinazolin-4, Cyclotriphosphazone, Tris-1,2-phenyldioxycyclotriphosphazone

als Gastmoleküle:

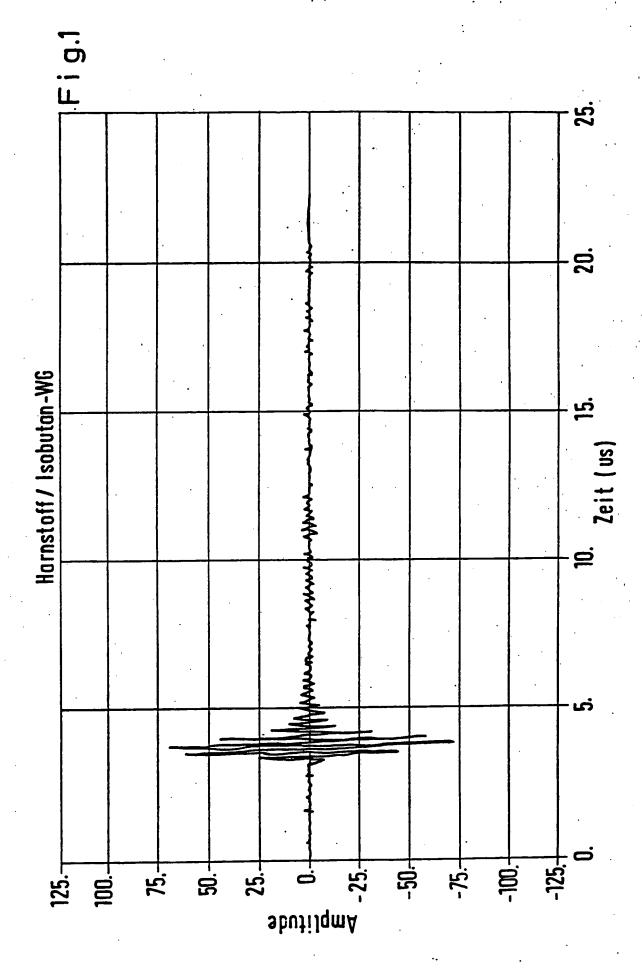
Edelgase und Edelgasverbindungen, Schwefelhalogenide, Stickstoff und Stickstoffoxide, Kohlenstoffoxide, Wasserstoff und Wasserstoffoxide, Schwefeloxide, Phosphorwasserstoffe, Halogenwasserstoffe, Uranhalogenide und Sauerstoff sowie Kohlenwasserstoffe und deren Derivate, Epoxide, Ether und halogenierte Kohlenwasserstoffe.

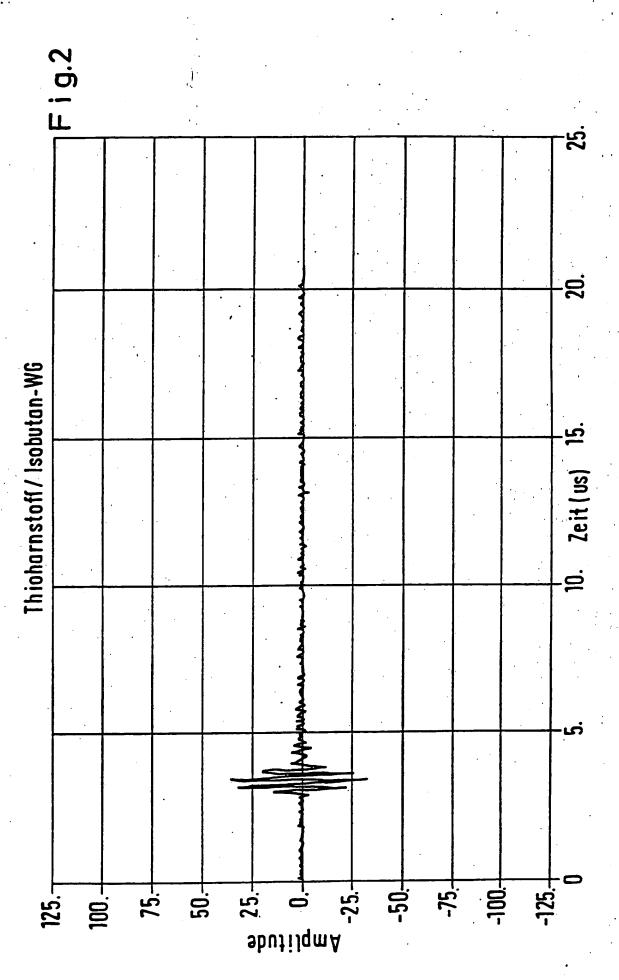
25

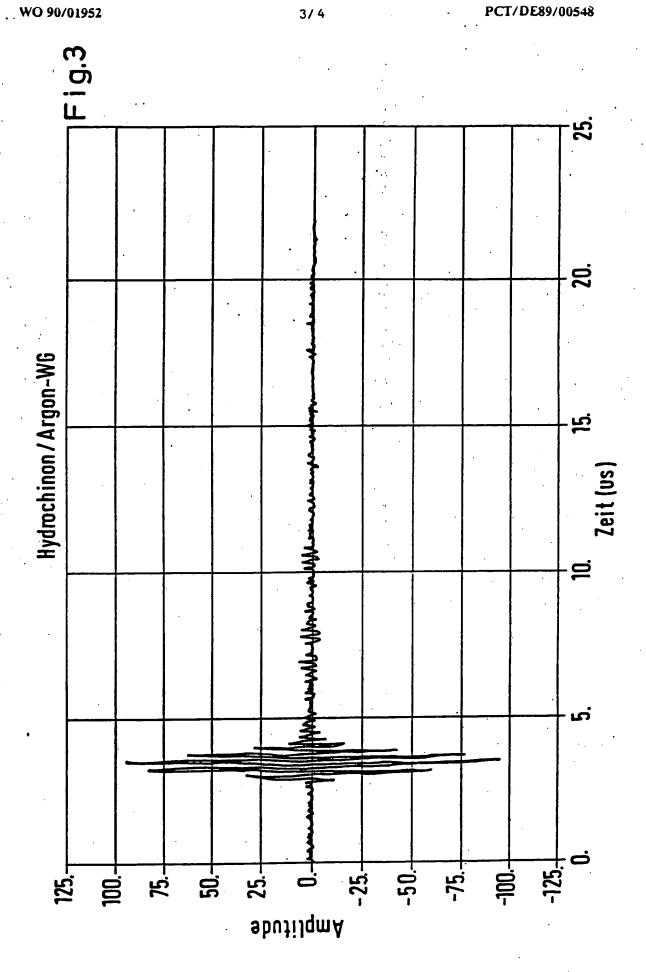
10

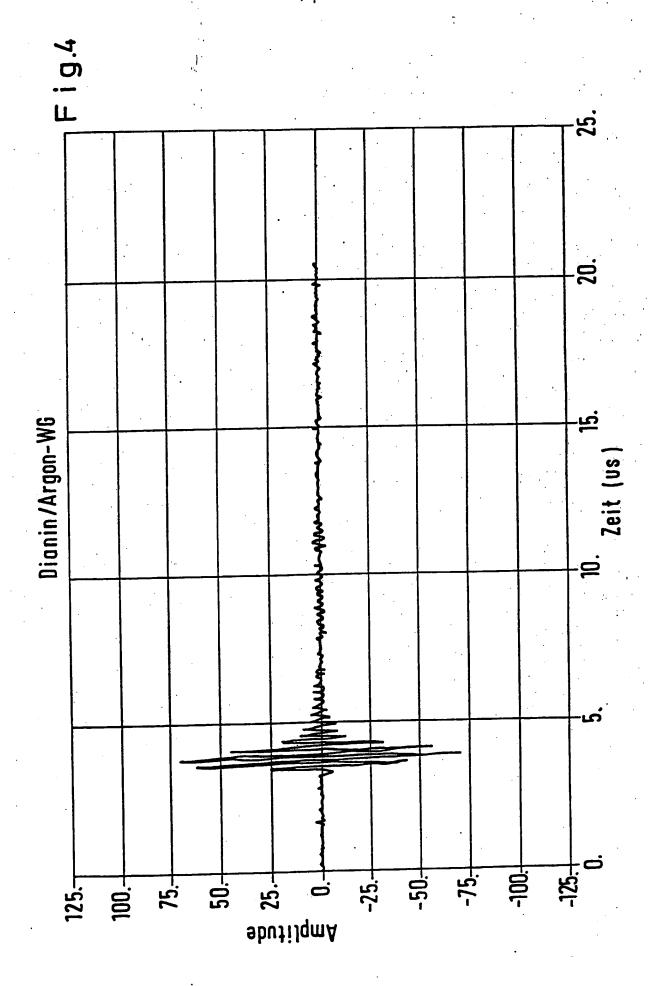
15

20









INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application NoPCT/DE 89/00548

According Int.	to Internation	nal Patent Classification (IPC) of 61 K 49/00, A 61	r to both Nation 1 K 49/04	nai Classification and (IPC	
				,		ple or theory underlying the ance; the claimed invention or cannot be considered to ance; the claimed invention is an inventive step when the ne or more other such docu-g obvious to a person skilled a patent family Search Report
II. FIELDS	SEARCH		to both National Classification and IPC K 49/04 Im Documentation Searched 7 Classification Symbols Triched other than Minimum Documentation in Documents are included in the Fields Searched 9 INT* In, where appropriate, of the relevant passages 12 In, volume 5, No. 160 Ober 1981, ERIA SHINYAKU KOGYO K.K.) ASS. INC.) 13 November 1980 IN) 10 June 1987 G AG) 26 november 1987 G and 26 november 1987 Telemical Trick Secure of the Proficion of the Company of the			
		Trisian Classification Symbols A 61 K Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Estent that such Documents are included in the Fields Searched \$ NYS CONSIDERED YO BE RELEVANY* Citation of Document, "I with indication, where appropriate, of the relevant passages "I Relevant to Claim No. "I attent Abstracts of Japan, volume 5, No. 160 (C-75) (832), 15 October 1981, & JP, A, 5692221 (ZERIA SHINYAKU KOGYO K.K.) 25 july 1981 NO, A, 80/02365 (RASOR ASS. INC.) 13 November 1980 PP, A, 0224934 (FEINSTEIN) 10 June 1987 DE, A, 3637926 (SCHERING AG) 26 november 1987 DE, A, 3637926 (SCHERING AG) 26 november 1987 That's document but published on or that the international rate to be of perfectual relevance; in claimed invention or other special reason (as specified) in the control of the principle reason (as specified) in the control of the principle reason (as specified) in the relevance of the principle reason (as specified) in the relevance of the principle reason (as specified) in the relevance of the principle reason (as specified) in the relevance of the principle reason (as specified) in the relevance of the principle of t				
Classification	on System		Minimum Documentation Searchad ? Classification Symbols A 61 K Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Estant that such Documents are included in the Fields Searched ? PERED TO BE RELEVANT* Occument, 11 with indication, where appropriate, of the relevant passages 12 Stracts of Japan, volume 5, No. 160 ()(832), 15 October 1981, A, 5692221 (ZERIA SHINYAKU KOGYO K.K.) ()(93265 (RASOR ASS. INC.) 13 November 1980 ()(224934 (FEINSTEIN) 10 June 1987 ()(2365 (CSCHERING AG) 26 november 1987 ()(37926 (SCHERING AG) 26 november 1987 ()(37926 (SCHERING AG) 26 november 1987 ()(37926 (SCHER			
Int.	C1 ⁵	A 61 K			•	
		Documentation Sector that such	erched other the	an Minimum Documenter included in the Field	tation ds Searched *	
III BOCI	MENTS C	NEIDERED TO BE RELEVA	ANT *	:		<u>.</u>
Category *	CHatte	on of Document, 11 with indication	on, where appro	priate, of the relevant	passages 12	Relevant to Claim No. 13
A	(& 2	C-75)(832), 15 Oct JP, A, 5692221 (7 5 july 1981	tober 198 ZERIA SHI -	1, NYAKU KOGYO	K.K.)	
A	WO, A	, 80/02365 (RASOR	ASS. INC	.) 13 Novemb	er 1980	i
A	EP, A	, 0224934 (FEINSTE	EIN) 10 J	une 1987		
A	DE, A	, 3637926 (SCHERIN	NG AG) 26	november 19	87	
		•				
				•		
		•	•			

					·	
		•				
,		•				
	,	•				
					•	
		,			•	
	Ĭ .					
"A" doc cor "E" ear filir "L" doc wh cits "O" doc oth "P" doc late	cument definished to be the document of the cited is cited in the cument reference means cument published than the p	ing the general state of the art we of particular relevance in but published on or after the in may throw doubts on priority o establish the publication date a specified reason (as specified) ring to an oral disclosure, use, a shed prior to the international fill riority date claimed	nternational claim(s) or of another	or priority date cited to under invention "X" document of ignated the control of invention invention involve an invention invention in control occument of ignated the control occument is coments, such action the art. "A" document mentions	and not in com- stand the princip particular releva- sidered novel of notive step particular releva- sidered to involv- ombined with on mbination being ther of the same	sie or theory underlying the ince; the claimed invention or cannot be considered to ince; the claimed invention is an inventive step when the e or more other such docupovious to a person skilled patent family
			rch	Date of Malling of th	is International S	Bearch Report
1				10 January	1990 (1	
Internation	nal Searchin	Authority		Signature of Authori	zed Officer	

ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.

DE 8900548 SA 30565

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 19/12/89

The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date	
WO-A- 8002365	13-11-80	AU-A- 60 CA-A- 11	276885 053580 171952 028253	07-07-81 20-11-80 31-07-84 13-05-81	
EP-A- 0224934	10-06-87	AU-B- 5 AU-A- 66 JP-A- 621	718433 575735 609786 181033 774958	12-01-88 04-08-88 11-06-87 08-08-87 04-10-88	
DE-A- 3637926	26-11-87	EP-A- 02	303388 273140 296189	19-05-88 06-07-88 28-12-88	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 89/00548

I. KLAS	SSIFIKATIO	N DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS (bel	mehreren Klassifikationssymbolen sind alle i	uznåepeu) _Q		
Nach	der internati	onelen Patentklassifikation (IPC) oder nach der	nationalen Klassifikation und der IPC			
		K 49/00, A 61 K 49/04				
II. RECH	ERCHIERT	E SACHGEBIETE				
1411411		Recherchierter A	Aindestprüfstoff ⁷			
	tionssystem		Klassifikationssymbote			
int. CI.5	•	A 61 K				
		Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff unter die recherchiert	gehorende Veröffentlichungen, soweit diese en Sechgebiete fallen ⁸			
		•				
	X 0100					
		VERÖFFENTLICHUNGEN ⁹				
Art*		nung der Veröffentlichung 11, soweit erforderlich		Betr. Anspruch Nr.		
. A	(C-7 & JP	s Abstracts of Japan, E 5)(832), 15. Oktober 19 , A, 5692221 (ZERIA SHI Juli 1981	081,			
A		80/02365 (RASOR ASS. 1 80	NC.) 13. November			
A	EP, A,	0224934 (FEINSTEIN) 10). Juni 1987			
A .	DE, A,	3637926 (SCHERING AG)	26. November 1987			
				•		
- 1						
1		•	,			
1			i i			
			٠			
"A" Verö: defini "E" ältere	ffentlichung, iert, aber nic s Dokument,	tht als besonders bedeutsam anzusehen ist , das jedoch erst am oder nach dem interna-	"T" Spätere Veröffentlichung, die nach de meldedatum oder dem Prioritätsdatum ist und mit der Anmeldung nicht kollik Verständnis des der Erfindung zugru	veröffentlicht worde- liert, sondern nur zun		
		setum veröffentlicht worden ist	oder der ihr zugrundeliegenden Theorie	angegeben ist		
zweifi fentii nannt	eihaft ersche chungsdatum en Varöffenti	einer anderen im Recherchenbericht ge- ichung belegt werden soll oder die aus einem	"X" Veröffentlichung von besonderer Bedei te Erfindung kenn nicht als neu oder au keit beruhend betrachtet werden "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedei	f erfinderischer Tätig		
"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstallung oder andere Maßnahmen bezieht		die sich auf eine mündliche Offenbarung,	te Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit ruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser K			
'P" Veröf	ffentlichung,	die vor dem Internationalen Anmeldeda- n beenspruchten Prioritätsdatum veröffant-	gorie in Verbindung gebracht wird und einen Fachmann naheliegend ist "&" Veröffentlichung, die Mitglied dérselber			
V. BESCH	EINIGUNG					
Datum	des Abschlus	ses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherc	henberichts		
21.	Novembe	er 1989	1 0. 01. 90			
interna	tionale Reche	rchenbehörde	Unterschrift des bevoltmachtigten Bedienste	eten		
	E	uropäisches Patentamt		TK WILLIS		

ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT ÜBER DIE INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR.

DE 8900548 SA 30565

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentsamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben. Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am 19/12/89 Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

lm Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung	
WO-A- 8002365	13-11-80	US-A- AU-A- CA-A- EP-A-	4276885 6053580 1171952 0028253	07-07-81 20-11-80 31-07-84 13-05-81	
EP-A- 0224934	10-06-87	US-A- AU-B- AU-A- JP-A- US-A-	4718433 575735 6609786 62181033 4774958	12-01-88 04-08-88 11-06-87 08-08-87 04-10-88	
DE-A- 3637926	26-11-87	WO-A- EP-A- EP-A-	8803388 0273140 0296189	19-05-88 06-07-88 28-12-88	